



TITLE:

IL-7R α 遺伝子座エンハンサーはT細胞のIL-7レセプターの発現と恒常性を制御する (Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

阿部, 昌史

CITATION:

阿部, 昌史. IL-7R α 遺伝子座エンハンサーはT細胞のIL-7レセプターの発現と恒常性を制御する. 京都大学, 2017, 博士(生命科学)

ISSUE DATE:

2017-03-23

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k20533>

RIGHT:

(続 紙 1)

京都大学	博士 (生命科学)	氏 名	阿 部 昌 史
論文題目	IL-7R α 遺伝子座エンハンサーはT細胞のIL-7レセプターの発現と恒常性を制御する		
(論文内容の要旨)			
<p>インターロイキン-7 (IL-7) はリンパ球の分化と維持に働くサイトカインである。リンパ球におけるIL-7レセプター (IL-7R) の発現は厳密に制御されており、その制御が生体内のリンパ球の分化や維持に重要な働きをしていると考えられるが、その詳しい機構は不明である。これまで、IL-7Rα遺伝子座にはプロモーターの3.6 kb上流に種を超えて保存された非翻訳配列1 (CNS1) が存在すること、グルココルチコイドがグルココルチコイドレセプターを介してCNS1に結合し、プロモーター活性を上昇させることが知られている。申請者は、生体内でのIL-7R発現調節におけるCNS1の役割を明らかにするために、IL-7Rα遺伝子座のCNS1を欠失したマウスを作製し、リンパ球の分化段階と免疫応答におけるIL-7Rの発現を解析した。その結果、CNS1欠失マウスでは、胸腺細胞の大部分と骨髄B細胞におけるIL-7Rα鎖の発現に変化はなかったが、胸腺の制御性T (Treg) 細胞において発現が低下していた。また、CNS1欠失マウスの末梢リンパ組織では、CD4 T細胞、CD8 T細胞、Treg細胞、NKT細胞、$\gamma\delta$ T細胞においてIL-7Rα鎖の発現が低下していた。CNS1欠失マウス由来のCD4 T細胞においてIL-7Rα鎖の発現は低下していたが、IL-7刺激やT細胞抗原レセプターを介した刺激によるIL-7Rα鎖の発現抑制と、そのシグナルが解除された後のIL-7Rα鎖の発現回復の機構は保持されていた。CNS1欠失マウスのナイーブT細胞は、IL-7で培養した際の生存が低下し、Rag2欠失マウスに移入した際の恒常性増殖反応も低下していた。さらに、グルココルチコイドとTNF-αによるIL-7Rα鎖の発現の誘導が消失していた。また、CNS1欠失マウスのCD8 T細胞においては、抗原刺激後のクローン増幅とメモリーT細胞の維持が障害されていた。これらの結果から、CNS1が末梢T細胞においてIL-7Rα鎖の発現を維持しており、IL-7Rの発現制御機構が胸腺と末梢リンパ組織において異なる可能性が示唆された。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

IL-7/IL-7 レセプター (IL-7R) システムはリンパ球の分化と維持に必須であり、IL-7R の発現は中枢リンパ組織においても、また末梢リンパ組織においても、ダイナミックかつ厳密に制御されている。しかし、生体内における IL-7R 発現制御機構はほとんど解明されていない。申請者は、IL-7R α 鎖遺伝子プロモーターの 3.6 kb 上流に存在する、種を超えて保存された非翻訳配列 1 (CNS1) が、グルコシルチコイド依存的に IL-7R の発現を制御すること、また種々の転写因子の結合モチーフが保存されていることから、この領域が生体内における IL-7R の発現制御に関与している可能性を想起し、その検証を行った。申請者が作出した CNS1 欠失マウスにおいて、胸腺や骨髄などの中枢リンパ組織における IL-7R 発現はほとんど異常を認めなかった。これに対して、CNS1 欠損マウスの末梢リンパ組織では、CD4 T 細胞、CD8 T 細胞、Treg 細胞、NKT 細胞、 $\gamma\delta$ T 細胞を含む広範なリンパ球サブセットにおいて IL-7R の顕著な発現低下を認めたことから、CNS1 が末梢リンパ組織における IL-7R 恒常発現を正に制御していることを明らかにした。次いで、IL-7 がナイーブ T 細胞の生存に必須であることに注目し、CNS1 欠失マウス末梢リンパ組織由来のナイーブ T 細胞は、IL-7 存在下での培養における生存率は野生型マウスに比して低下すること、また Rag2 欠損マウスに移入した際の増殖が低下することを見だし、CNS1 が IL-7 シグナルを維持することで、ナイーブ T 細胞の生存や恒常性増殖反応に関与することを明らかにした。さらに、CNS1 はエフェクター CD8 T 細胞の生存にも関与することを見いだした。これらの結果から、末梢リンパ組織における CNS1 依存的な IL-7R α の発現が、リンパ球の生存や増殖反応の維持に重要であることが明らかとなり、IL-7R の発現制御機構が中枢リンパ組織と末梢リンパ組織において異なる可能性が示された。このように本研究では、独自性の高い新しい遺伝子改変マウスの作出とその詳細な解析を通して、生命科学の発展に貢献する重要な新知見が得られている。本論文は高度な学識のもと、論理的かつ一貫性をもって記載されており、博士 (生命科学) の学位論文として価値あるものと認めた。また、平成 29 年 1 月 31 日に論文内容とそれに関連した口頭試問を行った結果合格と認めた。

論文内容の要旨及び審査の結果の要旨は、本学学術情報リポジトリに掲載し、公表とする。特許申請、雑誌掲載等の関係により、学位授与後即日公表することに支障がある場合は、以下に公表可能とする日付を記入すること。(ただし、学位規則第 8 条の規定により、猶予期間は学位授与日から 3 ヶ月以内を記入すること。)

要旨公開可能日： 年 月 日